

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭61-36222

⑪ Int.Cl.

A 61 K 33/10  
33/06

識別記号

ADD  
ABY

庁内整理番号

7252-4C  
7252-4C

⑬ 公開 昭和61年(1986)2月20日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 高リン酸血症治療剤

⑮ 特 願 昭59-154053

⑯ 出 願 昭59(1984)7月26日

⑰ 発 明 者 井 草 一 夫 東京都豊島区高田3丁目41番8号 中外製薬株式会社内  
 ⑱ 発 明 者 大 久 保 明 子 東京都豊島区高田3丁目41番8号 中外製薬株式会社内  
 ⑲ 出 願 人 中外製薬株式会社 東京都北区浮間5丁目5番1号  
 ⑳ 代 理 人 安 藤 憲 章

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

高リン酸血症治療剤

## 2. 特許請求の範囲

1. カルシウム化合物を有効成分として含有する高リン酸血症治療剤。
2. カルシウム化合物が炭酸カルシウム、塩化カルシウムおよび硫酸カルシウムなどの無機酸のカルシウム塩である特許請求の範囲第1項記載の高リン酸血症治療剤。
3. カルシウム化合物が炭酸カルシウムである特許請求の範囲第1項記載の高リン酸血症治療剤。
4. カルシウム化合物が酢酸カルシウム、プロピオン酸カルシウムなどの水中での酸解離指数(pKa)が4以上の有機酸のカルシウム塩である特許請求の範囲第1項記載の高リン酸血症治療剤。

## 3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明はカルシウム化合物を有効成分とする高リン酸血症治療剤に関する。

リン酸は生体にとって欠くことのできない重要な構成成分であり、通常その血中濃度は生体の持つ調節機構によりある一定の範囲に保たれている。しかしながら腎不全患者ではリン酸の排泄機能が低下し高リン酸血症になる例が多い。近年腎不全患者には人工透析による腎機能の補助が行われているが血液中のリン酸については正常値まで透析することが現在の透析技術では不可能である。血中リン酸濃度と血中カルシウム濃度は副甲状腺ホルモンによって両者の溶解度<sup>積</sup>が一定になるように調節されているので高リン酸血症により血中カルシウム濃度が低下しそれがさらに副甲状腺ホルモンの分泌を刺激し結果としてカルシウム代謝異常、骨病変などをひき起し<sup>病</sup>医療の場において重大な問題となっている。

従来の技術

高リン酸血症の治療法としては直接的な治療法がないところから対症療法として通常は消化管、特に小腸における~~リン酸吸収を阻止する目的で~~リン酸吸収を阻止する目的でリン酸阻害剤を経口投

与させている。リン酸除去剤としては日本薬局法収載品の乾燥水酸化アルミニウムゲル（以下DHAと記載する）が用いられている。

#### 発明が解決しようとする問題点

リン酸除去剤として用いられているDHAは1日服用量が3～16gと多い上にDHAは味が悪く且つ比容積<sup>8</sup>が大きいために患者にとって服用が極めて困難であり製剤化による使用性の改善が求められてきた。しかしDHAは製剤<sup>10</sup>工程中にリン酸除去作用が著しく低下し、さらに製剤化に必要な賦形剤の添加により服用量の増大を招く結果となりDHAのままで服用しているのが現状である。また長期間にわたるDHAの大量投与により消化管から吸収されたアルミニウムが原因と考えられる透析固症や難治性骨軟化症が二次的に発生し問題が深刻化している。このようなDHAの副作用については多数の報告があり、危険性が示唆されながらも現状ではDHAに代るリン酸除去剤が無いためにやむを得ずDHAの投与が行われており、臨床医から安全性の高いリン酸除去剤の開発が強く要望されていた。

く要望されていた。

本発明者等はこれらの事情に鑑み有効性・安全性の高いリン酸除去剤について鋭意研究を重ねた結果ある種のカルシウム化合物に優れたリン酸除去作用があることを見出し本発明に至った。

#### 問題点を解決するための手段

本発明に使用されるカルシウム化合物としては例えば炭酸カルシウム、塩化カルシウム、硫酸カルシウムなどの無機質のカルシウム塩、酢酸カルシウム、プロピオン酸カルシウムなどの水中の酸解離指数（ $pK_a$ ）の値が4以上の有機酸のカルシウム塩および酸化カルシウム、水酸化カルシウムなどの塩基性カルシウム化合物などが挙げられるが有効性、安全性の点で炭酸カルシウム、中でも沈降炭酸カルシウムが特に好ましく使用性の点でも比容積が小さく従来用いられているDHAと容積を比較すると $1/3$ 乃至 $1/4$ 容積となり服用が極めて容易である。本発明のカルシウム化合物の患者への投与は粉末状のままでも差しつかえないが、錠剤、カプセル、顆粒、懸濁剤などの製剤とする

- 3 -

ことで服用、携帯が容易となりさらに服用感を高めるために錠剤、顆粒に胃溶性、腸溶性のコーティングを施すこともできる。服用量についてはカルシウム化合物の種類および患者の病状によっても異なるため一概に決定できないが高リン酸血症患者は前記したように低カルシウム血症を誘発するためカルシウム化合物の投与はカルシウム摂取の点でも有利であり、またカルシウム化合物の安全性が高いことも相まって例えば沈降炭酸カルシウムの場合は1日量10g以上の投与も可能である。この投与量は患者の症状により適宜調節する必要がある。

以下に本発明のカルシウム化合物の高リン酸血症治療剤としての有効性をラットを用いた試験による実施例を挙げて詳記する。

#### 実施例.

Wistar - Imamichi 系 雌性ラット9匹を10週間にわたりリン(P)として1日量約50mgに相当するリン酸二水素ナトリウムを混合した飼料を与え飼育した。飼育前にラットを24時間絶食させて薬

- 4 -

物投与前の採血を行った後に各個体にリン(P)として50mg相当量のリン酸二水素ナトリウムの25%溶液を経口投与してリン酸負荷を行った。ラットを3匹ずつ3群に分けて第1群にはリン酸負荷5分後に沈降炭酸カルシウム500mgを水性懸濁剤で投与した。第2群には従来から高リン酸血症の治療剤として使用されているDHAを第1群と同じ条件で投与し、第3群は対照としてリン酸負荷のみを行った。薬物を投与後1時間毎に6時間までに採血し、血中のリン酸濃度を $P_{ser}$ 等の方法（Biochem. J., 65, 709~716, 1957）に従い定量した。この結果を第1図に示す。また同時に薬物投与後2時間毎に6時間までの尿中へのリン酸排泄量を定量した。この結果を第2図に示す。

#### 発明の効果

図で明らかなように沈降炭酸カルシウム投与群はDHA投与群よりもさらに血中リン酸濃度ピークが低く4時間後にはほぼ初期レベルまでもっており高リン酸血症の治療剤として有用である。

- 5 -

- 6 -

## 3. 図面の簡単な説明

第1図には沈降炭酸カルシウム投与群、 $\text{D}^{\text{H}}\text{A}$ 投与群および薬剤無投与群の3群の血中のリン酸濃度の経時的变化を示す。

第2図には第1図と同じ3群の尿中へのリン酸排泄量をリン酸負荷量に対する百分率で示す。

出願人 中外製薬株式会社

代理人 安藤 憲 章



第1図

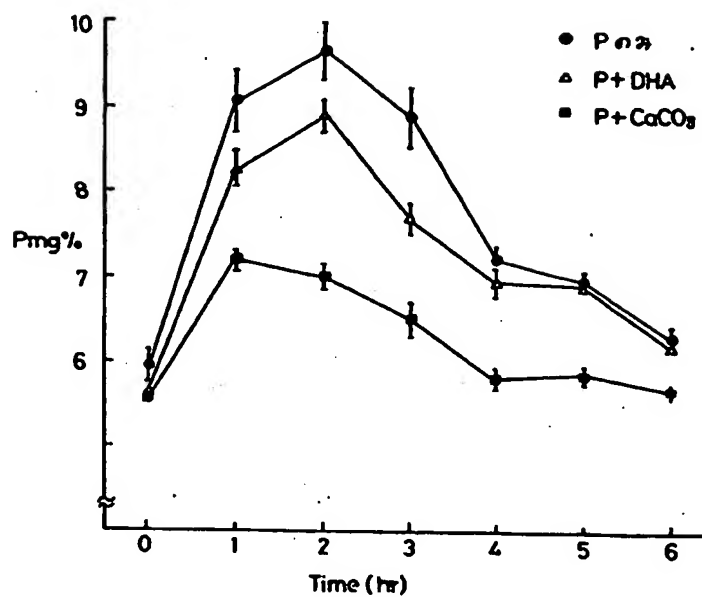


図 2

